

PHÉOCHROMOCYTOMES ET PARAGANGLIOMES : ASPECTS RÉCENTS

par

N. BURNICHON*, J. FAVIER** et A.-P. GIMENEZ-ROQUEPLO*

Les phéochromocytomes (PHEO) et les paragangliomes (PGL) sont des tumeurs neuroendocrines rares, le plus souvent bénignes. Elles se développent aux dépens des paraganglions, tissus issus de la migration des cellules de la crête neurale qui constituent le système nerveux sympathique et parasympathique. Les paraganglions sont largement répandus dans l'organisme à partir de l'oreille moyenne et la base du crâne jusqu'au pelvis et l'épididyme (Figure 1). En 2004, l'OMS a établi les définitions suivantes [1] : on appelle « paragangliome » une tumeur qui se développe aux dépens du système nerveux parasympathique ou sympathique extra-surrénalien, et « phéochromocytome » une tumeur de la médullosurrénale. Les paragangliomes sont dits « fonctionnels » (FPGL) lorsqu'ils sécrètent des catécholamines (dopamine, adrénaline, noradrénaline).

Ces tumeurs sont caractérisées par la diversité de leurs localisations, la possibilité de tumeurs multiples et/ou malignes, et leur intégration possible dans des syndromes de prédisposition familiale. La première description de phéochromocytome est attribuée à Félix Fränkel qui publia, en 1886, l'observation d'une patiente, décédée à l'âge de 18 ans, qui présentait les signes cliniques caractéristiques de phéochromocytome et dont l'autopsie révéla la présence de tumeurs bilatérales des surrénales. C'est plus d'un siècle plus tard qu'Hartmut Neumann démontra que cette patiente

* Service de Génétique, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris ; INSERM, UMR970, Paris-Cardiovascular Research Center at HEGP, Paris ; Université Paris Descartes, Faculté de Médecine, Paris.

** INSERM, UMR970, Paris-Cardiovascular Research Center at HEGP, Paris ; Université Paris Descartes, Faculté de Médecine, Paris.

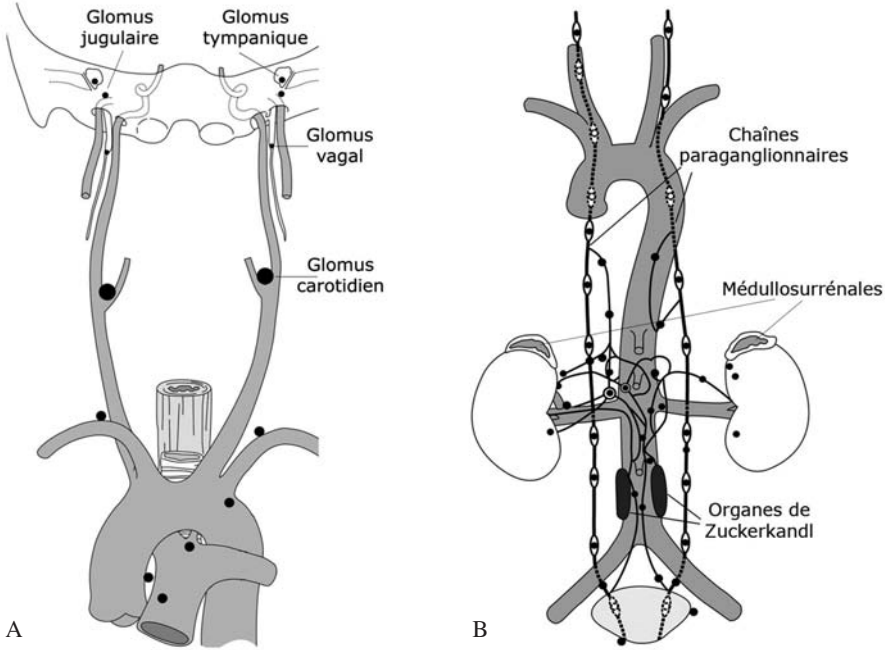


FIG. 1. – Localisations anatomiques des principaux paraganglions. A) Au niveau de la tête et du cou (système parasympathique) ; B) au niveau du thorax, de l'abdomen et du pelvis (système sympathique). (D'après Lee KY, Oh YW, Noh, HJ et al. Extraadrenal paragangliomas of the body : imaging features. AJR Am J Roentgenol, 2006, 187 : 492-504.)

était en fait atteinte d'une forme génétiquement déterminée de phéochromocytome en identifiant la présence d'une mutation sur le gène *RET* chez quatre de ses descendants [2]. Dans cet intervalle, et particulièrement au cours des dix dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes génétiques régissant le développement des PHEO/PGL. Il est désormais admis qu'environ 30 % d'entre eux sont liés à la présence d'une mutation constitutionnelle sur l'un des 9 principaux gènes de prédisposition identifiés jusqu'à aujourd'hui.

ÉTAPES ACTUELLES DU DIAGNOSTIC DU PHEO/PGL

Indications

Les patients porteurs de PHEO/PGL présentent une symptomatologie qui peut être aspécifique, fluctuante, voire inexistante. Celle-ci est très dépendante du caractère fonctionnel ou non de la tumeur. La plupart des symptômes résultent directement de l'hypersécrétion de catécholamines (symptômes adrénergiques). Ceux-ci sont non spécifiques et peuvent comprendre : hypertension artérielle (HTA), céphalées, palpitations, tachycardie, hypersudation, pâleur, anxiété, tremblements, douleurs thoraciques et abdominales, nausées et vomissements, perte de poids, intolérance

à la chaleur, hypotension orthostatique ou permanente, constipation. Environ 25 % des PHEO sont de découverte fortuite et parmi les incidentalomes surrenaliens (tumeurs de la surrenale découverte fortuitement lors d'un examen d'imagerie réalisé pour une autre cause), la proportion de PHEO est d'environ 5 % [3]. La recherche d'un PHEO/PGL se justifie chez les patients : a) ayant une HTA résistante définie comme une pression artérielle (PA) systolique supérieure ou égale à 140 et/ou une PA diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg malgré une trithérapie à dose efficace contenant au moins un diurétique ; b) présentant des symptômes adrénergiques ; c) ayant une labilité tensionnelle importante objectivée, notamment lors d'une intervention chirurgicale ; d) de moins de 50 ans, diabétiques, hypertendus, ayant un indice de masse corporelle inférieur à 25 ; e) porteurs d'un incidentalome surrenalien ; f) présentant les symptômes d'un syndrome de masse cervical, thoracique, abdominal ou pelvien ; g) atteints d'une maladie génétique prédisposant aux PHEO/PGL ; h) asymptomatiques mais identifiés grâce au dépistage génétique familial comme étant porteurs d'une mutation sur un gène de prédisposition au PHEO/PGL.

Chez l'ensemble de ces patients suspects d'être porteurs de PHEO/PGL, le diagnostic consiste en des dosages biologiques suivis d'examen d'imagerie.

Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique des PHEO/FPGL repose sur la mise en évidence de l'augmentation des concentrations des métabolites de l'adrénaline et de la noradrénaline (méтанéphrines et norméтанéphrines), dont la production est indépendante des fluctuations de leur sécrétion et de leur relargage dans la circulation sanguine [4]. Le dosage des méтанéphrines libres plasmatiques (sensibilité 99 %, spécificité 89 %) et celui des méтанéphrines urinaires fractionnées rapportées à la créatinurie (sensibilité 97 %, spécificité 69 %) ont une excellente valeur prédictive positive [3]. Le dosage plasmatique des méтанéphrines s'avère moins contraignant que le dosage urinaire mais reste, à l'heure actuelle, peu disponible en France. Des cas de PHEO et de PGL de la tête et du cou producteurs de dopamine ont aussi été décrits. Leur diagnostic est possible grâce aux dosages de la 3-méthoxytyramine ou de la dopamine libre plasmatique [5]. Une étude récente portant sur 136 patients porteurs de PGL de la tête et du cou, rapporte une élévation de 3-méthoxytyramine plasmatique sans hypersécrétion d'autres catécholamines associée dans 13 % des cas [6].

Imagerie

Le diagnostic biologique de PHEO/FPGL doit être complété par une imagerie anatomique (scanner ou IRM) couplée à une imagerie fonctionnelle [scintigraphie à l' ^{123}I -méта-iodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) et/ou à l' ^{111}In -pentétréotide] afin de localiser la (ou les) tumeur(s). Après le geste chirurgical, la persistance d'un taux élevé de méтанéphrines suggère la présence de tumeur(s) résiduelle(s) ou de métastase(s) et nécessite une imagerie complémentaire [scintigraphie ^{123}I -MIBG ou tomographie à émission de positons (TEP) utilisant le ^{18}F -fluorodéoxyglucose].

Le diagnostic des formes non sécrétantes (dosage des méтанéphrines normal et scintigraphie ^{123}I -MIBG négative) consiste en une imagerie anatomique (angio-IRM pour les localisations ORL) suivie par une scintigraphie à l' ^{111}In -pentétréotide [7].

Les nouvelles molécules utilisables en TEP telles que la dopamine et la dihydroxyphénylalanine marquées au fluor 18 (^{18}F -DA et ^{18}F -DOPA), ainsi que les dérivés de l'octréotate marqués au gallium 68 (^{68}Ga -DOTATOC et ^{68}Ga -DOTANOC), actuellement en développement, pourraient modifier dans les années à venir la conduite du diagnostic des PHEO/PGL, à condition que ces techniques soient validées sur de grandes séries de patients, disponibles facilement et de coût moindre.

GÉNÉTIQUE DES PHEO/PGL

Les PHEO/PGL peuvent avoir une présentation syndromique, familiale, ou sporadique. Jusque dans les années 1990, la règle empirique des « 10 % » était utilisée pour décrire les PHEO : 10 % de formes extra-surréaliennes, 10 % de formes malignes et 10 % de formes héréditaires. Ces tumeurs étaient alors connues pour faire partie du spectre de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2, de la maladie de von Hippel-Lindau, et de la neurofibromatose de type 1. Au début des années 2000, l'identification des premières mutations des gènes *SDHx*, responsables du paragangliome héréditaire, a bouleversé les connaissances sur la génétique des PHEO/PGL. Il est alors apparu que près de 30 % des PHEO/PGL étaient déterminés génétiquement et que des mutations constitutionnelles pouvaient également être trouvées chez des patients porteurs de PHEO/PGL d'apparence sporadique [8]. Enfin, plus récemment, l'identification de nouveaux gènes de prédisposition a encore enrichi le panel des gènes de susceptibilité aux PHEO/PGL. Désormais, le conseil génétique est une étape essentielle de la prise en charge du patient atteint de PHEO/PGL et de sa famille. Les avancées considérables de la génétique de ces tumeurs dans les 10 dernières années ont ainsi fait entrer le généticien dans les équipes multidisciplinaires prenant en charge les patients atteints.

Formes syndromiques de PHEO/PGL

NÉOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE 2 (NEM2)

Il s'agit d'un syndrome héréditaire associant de multiples tumeurs endocrines dont la prévalence est estimée à 1/20 000. Il existe deux présentations phénotypiques qui ont pour constante la présence d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) et la possibilité de développer un PHEO : la NEM2A ou syndrome de Sipple associant CMT (qui apparaît généralement dans l'enfance), PHEO (présent dans 40-50 % des cas) et hyperparathyroïdie (HPT) primitive (10 à 20 % des cas) et la NEM2B ou syndrome de Gorlin associant CMT (début très précoce dès la première année de vie), PHEO (dans 50 % des cas), ganglioneuromatose digestive et sous-muqueuse, syndrome dysmorphique marfanoïde et anomalies du squelette. Les PHEO peuvent être la première manifestation de la maladie, synchrones ou métachrones au CMT et apparaissent rarement avant l'âge de 20 ans. Ils sont strictement surréniaux, généralement bénins, bilatéraux dans 50 à 80 % des cas, d'emblée ou au décours de l'évolution de la maladie [9]. Ils sécrètent préférentiellement de l'adrénaline [10].

Ce syndrome est secondaire à une mutation activatrice du proto-oncogène *RET* (10q11.2), transmise sur un mode autosomique dominant. Ce gène code le récep-

teur *RET*, constitué d'une portion extracellulaire comprenant un domaine riche en cystéines, un domaine transmembranaire et un fragment intracellulaire composé de deux domaines tyrosine-kinases. Cette protéine est une sous-unité d'un complexe multimoléculaire dont les ligands sont des facteurs de croissance de la famille du GDNF (*glial-derived nerve growth factor*). Les mutations « gain de fonction » de *RET* associées aux NEM2 entraînent une autoactivation constitutive du récepteur qui induit la transduction de signaux de croissance et de différenciation de certains tissus, dont ceux dérivant de la crête neurale.

Les corrélations génotype-phénotype entre mutations de *RET* et NEM2 sont désormais bien connues. Dans la NEM2A, elles siègent majoritairement dans l'exon 11 (cystéine 634) et, dans 15 à 20 % des cas, dans l'exon 10 (cystéines 609-611-618-620-630). D'autres mutations localisées dans les exons 10, 11, 13 et 15 ont été rapportées dans un nombre de cas restreint. Dans environ 97 % des cas de NEM2B, une mutation de *RET* est retrouvée dans la région codant le domaine intracellulaire tyrosine kinase (méthionine 918, exon 16) et, dans moins de 5 % des cas, dans l'exon 15 (alanine 883). L'association PHEO avec mutations sur les codons 634 et 918 a été clairement établie [11-12].

Une mutation du gène *RET* doit être recherchée chez tout patient porteur d'un CMT mais aussi chez un patient présentant un PHEO et/ou une HPT atypique (jeune âge au diagnostic, forme bilatérale). Un contexte familial de CMT (et/ou PHEO, et/ou HPT) rend le diagnostic de NEM2 très probable. L'identification dans l'enfance des apparentés à risque permet un diagnostic et une prise en charge précoce. Une thyroïdectomie prophylactique peut être proposée en fonction du génotype qui détermine la précocité et l'agressivité du CMT [13].

MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU (VHL)

C'est une affection héréditaire prédisposant au développement de tumeurs bénignes ou malignes touchant le système nerveux central, la rétine, les reins, les surrénales et le pancréas [14]. Il s'agit d'une pathologie de transmission autosomique dominante, liée à des mutations du gène *VHL*, dont l'incidence est estimée à 1/36 000. La maladie de VHL se révèle en général chez l'adulte jeune, entre 18 et 30 ans, mais peut aussi survenir dès l'enfance. Les principales manifestations cliniques sont les hémangioblastomes du système nerveux central (atteignant le cervelet, le tronc cérébral et/ou la moelle épinière) et de la rétine. L'atteinte rénale, volontiers bilatérale et multifocale, se manifeste chez 30 à 70 % des sujets par un carcinome du rein à cellules claires (RCC) et/ou par des kystes rénaux. Le PHEO touche 10 à 24 % des sujets. Il est bilatéral dans un cas sur 2 et malin chez 5 % des patients. Il peut aussi s'agir de PGL extra-surréaliens. L'atteinte pancréatique regroupe des kystes (30 à 70 % des cas) et des tumeurs endocrines (12 % des cas), souvent multiples, non fonctionnelles mais présentant un potentiel malin non négligeable. D'autres tumeurs peuvent également s'observer telles des tumeurs du sac endolymphatique et des cystadénomes de l'épididyme chez l'homme ou du ligament large chez la femme. Historiquement, l'étude de grandes familles atteintes a fait définir deux types de la maladie. On distingue le VHL type 1, dans lequel les patients ne sont pas atteints de PHEO/PGL, du VHL type 2, pour lequel les PHEO/PGL sont fréquents. Le type 2 a lui-même été subdivisé en 3 sous-types : 2A, dans les familles où l'atteinte rénale et pancréatique est peu présente ; 2B, où l'atteinte rénale et pancréatique est fréquente ; 2C, caractérisé par la présence exclusive de PHEO/PGL [15].

Le gène *VHL* est un gène suppresseur de tumeur localisé en 3p25-26, codant la protéine pVHL. pVHL fait partie d'un complexe multiprotéique (contenant la culline 2 et les élongines B et C) qui régit la protéolyse dépendante de l'oxygène des facteurs induits par l'hypoxie (ou *hypoxia inducible factors*, HIF). La mise en évidence du mécanisme moléculaire de régulation des HIF en conditions hypoxiques a permis la compréhension du lien entre pVHL et hypoxie [16]. Les HIF sont des facteurs de transcription, actifs sous forme d'un hétérodimère constitué d'une sous-unité stable HIF-1 β , et d'une des trois sous-unités régulées par l'oxygène, HIF- α (HIF-1 α , HIF-2 α ou HIF-3 α). HIF-1 α est exprimée de façon ubiquitaire, tandis que l'expression d'HIF-2 α est préférentiellement retrouvée dans l'endothélium, le rein, le cœur, le poumon, l'épithélium digestif et le système nerveux sympathique. En conditions normoxiques, la dégradation des HIF- α nécessite leur liaison à pVHL, laquelle n'est possible que lorsque ces derniers sont hydroxylés par des prolyl-hydroxylases (PHD1, 2 ou 3) sur deux résidus proline conservés. pVHL induit alors leur poly-ubiquitination et leur dégradation subséquente dans le protéasome. Ainsi, en présence d'oxygène, HIF-1 α présente une demi-vie inférieure à 5 minutes. L'hydroxylation des HIF- α par les PHD requiert la coopération de plusieurs facteurs, dont le Fe²⁺, l'ascorbate, l'oxygène et le 2-oxoglutarate (2-OG), comme co-substrats. En conditions hypoxiques, l'absence d'oxygène inhibe l'activité des PHD, les HIF- α ne sont plus hydroxylés et donc plus reconnus par pVHL. Ils sont stabilisés, transloqués au noyau où, après avoir formé un hétérodimère avec HIF-1 β , ils induisent la transcription d'une quarantaine de gènes cibles impliqués dans l'adaptation cellulaire et tissulaire à l'hypoxie.

Dans environ 70 % des cas, les mutations *VHL* sont de type faux-sens, non-sens ou des délétions/insertions de petite taille. Les délétions étendues du gène représentent 30 % environ des mutations. Des mutations en mosaïques ont été rapportées dans environ 5 % des cas. Les patients *VHL* type 1 présentent fréquemment des mutations tronquantes ou de larges délétions du gène *VHL* alors que les patients atteints de *VHL* type 2 (avec PHEO/PGL) sont généralement porteurs de mutations faux-sens [17]. Les formes dues à des néomutations sont estimées à 20 % des cas. Le diagnostic de certitude de la maladie repose sur l'analyse moléculaire du gène *VHL* et la mise en évidence d'une mutation constitutionnelle. Cette analyse devra être proposée chez les patients atteints de RCC, de PHEO/PGL ou de tumeur endocrine du pancréas d'autant plus si l'âge de révélation est jeune, si les tumeurs sont multiples ou bilatérales, si le cancer rénal est d'aspect kystique.

NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1 (NF1) OU MALADIE DE VON RECKLINGHAUSEN

La NF1 est une maladie génétique fréquente ayant une incidence estimée à 1/2 500 naissances. Il s'agit d'une affection autosomique dominante. Le diagnostic de la maladie est essentiellement clinique et dans la majorité des cas, un examen attentif permet de poser le diagnostic à l'aide de sept critères cardinaux [18]. Le diagnostic est posé si deux de ces signes sont réunis chez un même individu : a) un apparenté du premier degré atteint (parent, fratrie ou enfant) ; b) au moins 6 tâches café-au-lait de plus de 0,5 cm avant la puberté ou de plus de 1,5 cm après la puberté ; c) des lentigines axillaires ou inguinales ; d) au moins deux neurofibromes cutanés quel que soit le type ou au moins un neurofibrome plexiforme ; e) un gliome du nerf optique ; f) au moins deux nodules de Lisch ; g) une lésion osseuse caractéristique

(pseudoarthrose ou dysplasie du phénoïde ou amincissement du cortex des os longs). Chez l'adulte, le diagnostic est en général facile à poser, mais, chez l'enfant, les tâches café-au-lait peuvent demeurer longtemps le seul signe, et en absence d'antécédents familiaux de NF1, le diagnostic demeure parfois en suspens. Le PHEO, le plus souvent isolé et bénin, est présent dans moins de 1 % des cas de NF1 à l'âge adulte et exceptionnellement dans l'enfance. Cependant, en raison de la fréquence élevée de la NF1 dans la population, celle-ci serait à l'origine d'environ 5 % des PHEO.

Le gène *NF1* est localisé en 17q11.2 et a été identifié en 1990. Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur de grande taille qui code une protéine cytoplasmique, la neurofibromine, appartenant à la famille des protéines GAP (*GTPase-activating protein*). La fonction commune de ces protéines est de stimuler la conversion de la forme active de p21/Ras, liée au GTP (Ras-GTP) en une forme inactive liée au GDP (Ras-GDP). La neurofibromine constitue donc un régulateur négatif de la voie Ras.

NF1 est l'un des gènes présentant le plus fort taux de mutations spontanées [19] ce qui explique que près de la moitié des patients NF1 ont une forme d'apparence sporadique de la maladie. L'analyse moléculaire du gène *NF1* s'avère difficile. Le diagnostic moléculaire de la NF1 est donc effectué seulement par quelques laboratoires experts, le plus souvent dans des indications particulières (désir de grossesse et souhait d'un diagnostic prénatal, diagnostic clinique incertain, suspicion clinique chez l'enfant, formes atypiques de la maladie notamment celles évoquant un mosaïcisme). La plupart des mutations identifiées sont des mutations ponctuelles de type non-sens, microdélétion/microinsertion et anomalies de l'épissage. Les mutations faux-sens et les grands remaniements du locus *NF1* sont plus rares [20]. Des mutations en mosaïque ont aussi été rapportées.

La grande variabilité de l'expression clinique, les risques tumoraux et l'évolution imprévisible de la maladie imposent un suivi régulier, à vie, des sujets NF1. Il est important de rechercher un PHEO devant une symptomatologie évocatrice, mais leur faible fréquence ne justifie pas un bilan systématique. En revanche, devant tout PHEO, le diagnostic de NF1 doit être éliminé par l'analyse des antécédents familiaux et un examen clinique soigneux du patient.

Formes familiales non syndromiques de PHEO/PGL

PHÉOCHROMOCYTOME/PARAGANGLIOME HÉRÉDITAIRE SDHX DÉPENDANT

Le terme PHEO/PGL héréditaire s'applique aux formes familiales de la maladie, non associées à l'un des syndromes décrits précédemment. La symptomatologie est une association de PHEO et/ou de PGL chez un même patient et/ou au sein d'une même famille. Dans ces formes familiales, les tumeurs sont de survenue plus précoce, volontiers bilatérales ou multifocales, récidivantes et/ou malignes. Les premières descriptions dans la littérature de paragangliomes familiaux remontent au début du vingtième siècle. Début 2000, Baysal et coll. rapportèrent l'identification des premières mutations du gène *SDHD*, qui furent rapidement suivies par celle de mutations du gène *SDHC* et puis du gène *SDHB* chez des sujets atteints de PHEO/PGL familiaux mais aussi chez des sujets ayant une présentation apparemment sporadique de la maladie [21]. Ce n'est qu'en août 2009 que Hao et coll. rapportèrent l'identification d'une mutation du gène *SDHAF2* (aussi appelé *SDH5*) dans une grande famille hollandaise dont le locus était connu depuis près de 15 ans [22].

Enfin, notre équipe a démontré en 2010 que le gène *SDHA* était lui aussi un gène de prédisposition au PHEO/PGL [23].

Le mode de transmission de la maladie est de type autosomique dominant, avec la particularité, pour *SDHD* et *SDHAF2*, d'une transmission soumise à empreinte génomique maternelle [24]. Ainsi, la transmission d'une mutation dans une famille suit un mode autosomique dominant (50 % de risque pour un enfant d'hériter de la mutation de l'un de ses parents) mais la transmission du phénotype s'effectue seulement lorsque le parent donneur de la mutation est le père, c'est-à-dire que la maladie ne se développera pas chez un enfant (quel que soit son sexe) ayant reçu une mutation *SDHD* ou *SDHAF2* de sa mère. Cela explique que l'on observe parfois des « sauts de génération » dans la transmission de la maladie par la branche maternelle dans ces familles.

Les gènes *SDHx* codent les quatre sous-unités protéiques du complexe II mitochondrial ou succinate déshydrogénase (SDH) ou succinate coenzyme Q reductase. Les sous-unités A et B forment le centre catalytique de l'enzyme, tandis que les sous-unités C et D assurent l'ancrage du complexe dans la membrane interne de la mitochondrie. La protéine *SDHAF2* est, quant à elle, nécessaire à la flavination de *SDHA* et joue un rôle majeur dans la stabilité et le bon fonctionnement de la SDH. La SDH est le seul complexe de la chaîne respiratoire dont toutes les sous-unités sont codées par des gènes nucléaires. Cette enzyme est située au carrefour de la chaîne respiratoire mitochondriale, siège de la phosphorylation oxydative et du cycle de Krebs. La SDH assure, d'une part, l'oxydation du succinate en fumarate au sein du cycle de Krebs et, d'autre part, la réduction de l'ubiquinone en ubiquinol au niveau de la chaîne respiratoire. Le transfert d'électrons le long de la chaîne respiratoire jusqu'à l'accepteur final, l'oxygène moléculaire, aboutit, via une cascade de réactions d'oxydoréduction, à une production d'énergie sous forme d'ATP, synthétisé lors d'une réaction catalysée par l'ATP synthase mitochondriale. Ce mécanisme constitue la phosphorylation oxydative. Il apparaît que la SDH est la seule déshydrogénase capable de maintenir un niveau élevé de réduction du pool d'ubiquinone. Il s'agit donc d'une enzyme clé, à la fois pour le bon fonctionnement de la phosphorylation oxydative mais aussi dans la protection de la cellule contre le stress oxydatif [25].

En 2001, nous avons observé qu'une mutation constitutionnelle non-sens du gène *SDHD* (p.Arg22X), associée à une perte d'hétérozygotie (LOH) dans un PGL médiastinal, entraînait dans la tumeur une perte totale et sélective de l'activité enzymatique de la SDH [26]. Dans cette même tumeur, des analyses immunohistochimiques et d'hybridation in situ montraient pour la première fois une surexpression des facteurs de transcription induits par l'hypoxie, *HIF1 α* et *HIF2 α* (*EPAS1*), et de certains de leurs gènes cibles comme *VEGF* et son récepteur *VEGFR1*. Ces résultats ont ensuite été confirmés quelle que soit la sous-unité SDH mutée. Comme cela avait été le cas pour les mutations *VHL*, l'élucidation du mécanisme de régulation des HIF a suggéré une explication crédible pour comprendre l'association entre les mutations *SDHx* et l'activation de la réponse pseudo-hypoxique [27] (*voir infra*).

PHÉOCHROMOCYTOME FAMILIAL *TMEM127* DÉPENDANT

En 2005, Dahia et coll. décrivaient un nouveau locus de susceptibilité au PHEO localisé en 2q11. L'analyse de plusieurs familles liées à ce locus a permis de le

réduire à une région chromosomique comprenant 205 gènes dont 85 ont pu être analysés par séquençage de l'ADN extrait de la tumeur d'un sujet atteint [28]. Une mutation touchant un site d'épissage du gène *TMEM127* a ainsi été identifiée. La présence de cette mutation a été confirmée sur l'ADN constitutionnel du patient ainsi que chez 6 de ses apparentés atteints. Ce gène a ensuite été séquençé chez 102 patients atteints de PHEO/PGL et 4 mutations ont été identifiées dans les formes familiales (30 %, 4/12) et 3 dans les cas de présentation sporadique (3,6 %, 3/83). Peu de temps après la publication de cet article, nous avons identifié une mutation faux-sens du gène *TMEM127* chez une patiente atteinte d'un PHEO bilatéral familial. Cette mutation était associée à une LOH au locus 2q11 confirmant ainsi la fonction suppresseur de tumeur de ce nouveau gène [29]. Les études fonctionnelles suggèrent que la protéine *TMEM127* participerait au trafic protéique existant entre la membrane cellulaire, l'appareil de Golgi et les lysosomes et serait un régulateur négatif de mTOR.

Cas exceptionnels impliquant les gènes *KIF1Bβ*, *PHD2* et *IDH1*

MUTATION DE *KIF1Bβ*

Schlisio et coll. ont démontré que la kinésine *KIF1Bβ* était un effecteur de *PHD3* nécessaire et suffisant pour induire l'apoptose neuronale en absence de *nerve growth factor* (NGF) [30]. Le gène *KIF1Bβ* est localisé en 1p36.2, région chromosomique fréquemment délétée dans différents types tumoraux, dont le neuroblastome et le PHEO/PGL. Sa fonction et sa localisation chromosomique particulière ont fait de *KIF1Bβ* un candidat idéal en tant que gène suppresseur de tumeur, notamment pour les tumeurs dérivant des cellules de la crête neurale. Ainsi une mutation constitutionnelle du gène *KIF1Bβ* a été identifiée chez une patiente ayant développé un PHEO bilatéral, un neuroblastome et un ganglioneurome [31].

MUTATION DE *PHD2*

Des mutations constitutionnelles hétérozygotes du gène *PHD2* ont été rapportées à plusieurs reprises chez des patients atteints d'érythrocytose familiale [32]. En 2008, Ladroue et coll. décrivaient la présence d'une mutation hétérozygote du gène *PHD2* chez un patient atteint de polyglobulie qui avait développé un PGL abdominal [33].

MUTATION DE *IDH1*

Des mutations somatiques des gènes *IDH1* et *IDH2* ont été récemment décrites dans des formes variées de cancer. Ces mutations entraînent, via une diminution de l' α -cétoglutarate, une stabilisation des facteurs HIF, tout comme les mutations *SDHx* [34]. De fait, les voies de signalisation aboutissant finalement à la formation de tumeur semblent être communes pour les mutations *IDH* et *SDHx*. Seule une mutation somatique du gène *IDH1* a été identifiée dans un PGL sporadique parmi 269 tumeurs [35].

À ce jour, aucune autre publication n'a rapporté l'existence de nouvelles mutations des gènes *KIF1Bβ*, *PHD2* ou *IDH1* associées aux PHEO/PGL et il est vraisemblable que ces cas resteront exceptionnels.

Les enseignements des études de cohorte pour la génétique du PHEO/PGL

Dès l'identification des gènes *SDHx*, le génotypage de séries de patients a été mené à travers le monde. Celles-ci ont concerné un nombre très variable d'individus (de quelques dizaines à plusieurs centaines), présentant des formes diverses de la maladie (syndromiques, familiales, sporadiques) et ont analysé tout ou partie des gènes de prédisposition. Les deux premières grandes cohortes de patients furent publiées en 2002 par Neumann et coll. (296 cas index, registres de patients en provenance de Fribourg et de Varsovie) [36] puis en 2005 par Amar et coll. (314 patients, cohorte française) [37] (Tableau I). Les sujets étudiés étaient tous atteints de PHEO ou de FPGL. Le taux global de mutations est de 29 % (177/610), ou plus exactement de 27 % (153/586), si l'on exclut les patients NF1 dont le diagnostic est clinique. Parmi l'ensemble des mutations, la répartition par gène est de 36 % pour *VHL*, 19 % pour *RET* et *SDHB*, 14 % pour *NF1* et 12 % pour *SDHD*. Ainsi, dans une population générale de patients atteints de PHEO/FPGL, on estime que 10 % d'entre eux sont porteurs d'une mutation *VHL*, 9 % d'une mutation *SDHB* ou *SDHD*, 6 % d'une mutation *RET* et 4 % d'une mutation *NF1*. Parmi l'ensemble des patients, le pourcentage de formes familiales ou syndromiques est de 18 % dans l'étude française et de seulement 8 % dans l'étude germano-polonaise. Cette différence s'explique par le fait que dans la cohorte germano-polonaise, au décours du suivi, des signes syndromiques ou une histoire familiale ont été diagnostiqués chez 31/66 patients avec mutation classés initialement comme ayant une forme sporadique. Le taux de formes familiales ou syndromiques dans l'étude allemande doit donc être réévalué à 19 %, ce qui est tout à fait comparable à l'étude française. Dans les cas de formes familiales ou syndromiques, le pourcentage de mutations identifiées est de près de 100 %. Parmi les patients avec une présentation apparemment sporadique de la maladie, une mutation a été identifiée dans 12 à 13 % des cas. Ces mutations touchent majoritairement les gènes *SDHB* et *VHL* mais aussi *SDHD* dans une moindre mesure. Les patients avec mutation ont globalement une maladie qui débute plus tôt que les patients sans mutation. Les patients les plus jeunes présentent majoritairement des mutations sur le gène *VHL* : 77 % des mutés *VHL* débutent leur maladie avant l'âge de 20 ans alors que 39 % des mutés *SDHB* ou *SDHD* ont un diagnostic posé après 30 ans. Lorsqu'un patient présente un PHEO unique, une mutation n'est retrouvée que dans 24 % des cas (64/264) alors que lorsque la localisation de la tumeur est extra-surrénalienne, une mutation est identifiée dans près de la moitié des cas, principalement sur les gènes *SDHB* (23/42, 55 %), *SDHD* (11/42, 26 %) et *VHL* (8/42, 19 %). Lorsque le PHEO est bilatéral, le pourcentage de mutation identifiée est de 88 % (36/41), touchant le plus souvent les gènes *VHL* ou *RET*. Globalement, lorsque la localisation est surrénalienne (que le PHEO soit uni- ou bilatéral), les mutations *SDHx* sont retrouvées dans seulement 15 % des cas.

En 2003, nous rapportons, dans une première série de 84 patients recrutés par le réseau COMETE, une corrélation étroite entre malignité et présence d'une mutation sur le gène *SDHB* [38]. En effet, parmi les 6 patients de cette étude porteurs d'une mutation *SDHB*, 83 % (5/6) présentaient une forme maligne de la maladie, contre 21 % (16/76) chez les patients non mutés sur *SDHB*. Les données cumulées des études allemande et française montrent, dans les formes malignes, un taux de mutations de 35 % (26/74) dont 88 % (23/26) sur *SDHB*. Ainsi, lorsqu'un patient présente un PHEO/PGL malin, il a un risque d'environ 30 % (23/74) de porter une mutation du gène

TABLEAU I. – RÉPARTITION DES MUTATIONS AU SEIN DES GRANDES COHORTES DE PATIENTS ATTEINTS DE PHEO/FPGL.

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES	NB DE CAS ÉTUDIÉS		MUT VHL		MUT RET		MUT NF1		MUT SDHB		MUT SDHC		MUT SDHD		TOTAL MUT SDHX		TOTAL MUT MUT		RÉFÉRENCES	
PHEO/FPGL total	296		39 (13 %)		18 (6 %)		11 (4 %)		12 (4 %)		nd		11 (4 %)		23 (8 %)		91 (31 %)		205 (69 %)	Neumann, 2002 (Registres de Freiburg et Warsaw) [32]
Présentation syndromique au diagnostic	25		9*		5*		11*		/		/		/		/		/		/	
Présentation sporadique au diagnostic	271		30		13		nd		12		nd		11		23		66		205	
PHEO/FPGL total	314		25 (8 %)		16 (5 %)		13* (4 %)		21 (7 %)		0		11 (3 %)		32 (10 %)		86 (27 %)		228 (73 %)	Amar, 2005 (Cohorte française) [33]
Présentation familiale ou syndromique	56		16		15		13*		3		0		9		12		56		0	
Présentation sporadique	258		9		1		nd		18		0		2		20		30		228	
PHEO/FPGL total	610		64 (10 %)		34 (6 %)		24 (4 %)		33 (5 %)		/		22 (4 %)		55 (9 %)		177 (29 %)		433 (71 %)	Données cumulées

* Diagnostic posé sur des arguments cliniques ; nd : non déterminé ; Mut : mutation.

SDHB. Par ailleurs, dans cette étude, lorsqu'un patient est muté sur *SDHB*, son risque de développer une forme maligne est de près de 70 % (23/33). Le risque de malignité associé aux mutations *SDHB* a depuis été confirmé dans de nombreuses études mais a été réduit à environ 30-40 % [39]. Ces différences et l'excès de formes malignes dans l'étude française sont probablement liés à une hétérogénéité du recrutement selon les centres ainsi qu'à une qualité et une durée variables du suivi des patients (la moyenne du suivi des patients de la série française était de 9 ans).

Le Consortium International SDH a publié les premières données de pénétrance de la maladie *SDHx* [40]. Ce consortium regroupait 116 individus porteurs d'une mutation *SDHB* ou *SDHD*. Pour les cas index *SDHB*, l'âge moyen au diagnostic de la maladie était de 34 ans versus 28 ans pour les cas index *SDHD*. À l'âge de 30 ans, 29 % des *SDHB*-mutés et 48 % des *SDHD*-mutés avaient développé la maladie. À l'âge de 40 ans, ce pourcentage passait à 45 % des *SDHB*-mutés et à 73 % des *SDHD*-mutés. Concernant les localisations tumorales, l'étude rapporte qu'à l'âge de 40 ans, 68 % des *SDHD*-mutés auront développé un PGL ORL contre 15 % des *SDHB*-mutés ; à l'âge de 60 ans, 69 % des *SDHB*-mutés auront développé un PGL TAP contre 35 % des *SDHD*-mutés. Une étude plus récente, portant sur 358 patients porteurs d'une mutation *SDHB* (n = 295) ou *SDHD* (n = 63), confirme, d'une façon générale, la pénétrance plus importante des mutations *SDHD* par rapport aux mutations *SDHB* [41].

Via le réseau PGL.NET, entre 2003 et 2008, 445 patients atteints de PGL TAP et/ou de PGL de la tête et du cou ont été recrutés dans 20 centres français [42]. Cette étude a établi que près de 10 % des mutations *SDHx* étaient des grandes délétions suggérant que l'inclusion d'une technique de recherche de grandes délétions (MLPA ou QMPSF) s'avérait indispensable dans le génotypage des gènes *SDHx*. Elle a par ailleurs confirmé l'implication majeure des gènes *SDHx* dans les formes précoces [taux de mutations de 80 % (132/166), chez les patients ayant moins de 35 ans lors du diagnostic], les formes familiales [taux de mutations de 99 % (102/103)], les formes multiples [taux de mutations de 92 % (112/122)] et les formes malignes de la maladie [taux de mutations de 82 % (40/49)]. Ces 4 critères (jeune âge au diagnostic, histoire familiale, tumeurs multiples et malignité) doivent donc faire suspecter fortement une forme de la maladie liée à *SDHx*. Parmi les patients ne présentant aucun de ces critères de gravité, une mutation *SDHx* a été identifiée dans un nombre moindre mais non négligeable de cas [16 % (31/190)], démontrant ainsi que le test génétique doit aussi être proposé à tout sujet atteint de PGL. Au total, 130 individus *SDHD*-mutés, 96 *SDHB*-mutés et 16 *SDHC*-mutés ont été identifiés. Les individus présentant une mutation du gène *SDHD* ont le plus souvent une expression familiale de la maladie (59 %) et des tumeurs multiples (67 %). Il faut noter que les patients ayant plus de trois paragangliomes ont tous une mutation *SDHD*. Une localisation ORL est presque toujours retrouvée (98 %) et le plus souvent au niveau du glomus carotidien (86 %). Les formes malignes sont rares (3 %). Parmi les sujets porteurs d'une mutation du gène *SDHB*, les localisations au niveau du thorax, de l'abdomen ou du pelvis sont majoritaires (64 %). Les formes multiples ou familiales sont moins courantes (respectivement 21 et 22 %) et comme attendu, la malignité est fréquente (38 %). Parmi les 16 patients porteurs d'une mutation *SDHC*, 2 patients étaient atteints d'un PGL thoracique. Au final, cette étude a permis d'établir un arbre décisionnel afin d'organiser le test génétique chez les patients atteints de PGL. Celui-ci propose une stratégie ciblée et une analyse séquentielle des gènes en fonction de quelques critères cliniques simples [42].

Une étude multicentrique rapportant le génotypage du gène *SDHAF2* chez 443 individus atteints de PHEO/PGL de présentation sporadique et dans une grande famille espagnole atteinte de PGL de la tête et du cou a été publiée en 2010 [43]. Une mutation, identique à la mutation rapportée dans la publication princeps a été identifiée dans la famille espagnole, mais aucune n'a été trouvée parmi les formes sporadiques.

TUMORIGÈNESE DES PHEO/PGL

Activation des voies de prolifération et de survie cellulaire

Les principales voies de signalisation responsables de la prolifération cellulaire sont activées dans les PHEO/PGL. Ainsi, les mutations activatrices de *RET* conduisent à la stimulation de la voie Ras/Raf qui active les *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) ERK1 et ERK2 et de la voie PI3K/AKT/mTOR qui promeut la survie cellulaire [9]. De même, les mutations de *NF1*, responsables d'une perte de fonction du gène, aboutissent au maintien de Ras sous sa forme active et, via Raf, à l'activation de la voie des MAPK. Les mécanismes de tumorigénèse *TMEM127*-dépendants semblent communs à ceux des PHEO *NF1*- et *RET*-dépendants, mettant en cause notamment l'activation de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR [28].

Voie de la pseudo-hypoxie

La découverte des mutations *VHL* puis *SDHx* dans les PHEO/PGL a révélé l'existence de mécanismes d'activation de la réponse hypoxique, en conditions normoxiques, dans ces tumeurs. Ce phénomène est appelé « pseudo-hypoxie » et est responsable notamment de l'importante vascularisation de ces tumeurs [44]. Lorsqu'une mutation inactivatrice touche le gène *VHL*, la dégradation des HIF- α est inhibée, entraînant leur stabilisation et, par conséquent, la transcription de leurs gènes cibles en conditions normoxiques. Lors de la réaction d'hydroxylation des HIF, le 2-OG subit une décarboxylation qui conduit à la génération de succinate. Dans les cellules où la SDH est inactivée suite à une mutation sur l'un des gènes *SDHx*, l'accumulation de succinate agit comme un inhibiteur compétitif, en bloquant le site de liaison du 2-OG sur les PHD, conduisant également à la stabilisation et l'activation des HIF. Ces facteurs de transcription induisent par la suite une grande variété de gènes cibles, dont les produits sont impliqués dans la régulation de l'angiogénèse, la prolifération, le métabolisme énergétique, la survie et la migration.

Hypothèse PHD3 et apoptose des neurones sympathiques

Une des hypothèses concernant le mécanisme de tumorigénèse des PHEO/PGL repose sur les propriétés pro-apoptotiques de PHD3 en absence de NGF sur les cellules progénitrices neurales durant le développement. Via différentes voies, les mutations *RET*, *NF1*, *VHL* et *SDHx* aboutiraient toutes à l'inhibition de PHD3 permettant ainsi aux cellules progénitrices d'échapper à leur mort cellulaire

programmée lors de l'embryogenèse et donc de leur donner la possibilité, plus tard, de se développer en tumeur. Cela suggère l'existence d'un mécanisme de tumorigenèse commun à toutes les formes de PHEO/PGL familiaux.

L'ORGANISATION DU TEST GÉNÉTIQUE DU PHEO/PGL

Recommandations

Afin d'établir des recommandations pour la conduite du test génétique chez les patients atteints de PHEO/PGL, les données de génotypage de 642 patients ont été compilées par le réseau européen ENS@T (*European Network for the Study of Adrenal Tumors*) [45]. Compte tenu du fort pourcentage de mutations identifiées chez les patients ayant une présentation apparemment sporadique de la maladie, il a été préconisé que tout patient chez lequel un PHEO/FPGL est diagnostiqué doit se voir offrir une consultation de génétique au cours de laquelle un test génétique sera proposé. Les gènes à analyser peuvent être ciblés en fonction : a) de l'histoire personnelle et familiale du patient (présentation syndromique, familiale ou sporadique) ; b) de caractéristiques cliniques simples évaluées au moment du diagnostic (âge de début de la maladie, localisation et nombre de tumeurs, forme bénigne ou maligne). Si l'on omet volontairement ici les gènes de prédisposition aux PHEO/PGL de découverte récente et/ou pour lesquels un faible nombre de patients a été rapporté, six gènes de susceptibilité (*RET*, *VHL*, *NF1*, *SDHB*, *SDHD* et *SDHC*) doivent être considérés devant tout individu porteur de PHEO/PGL. Des signes cliniques associés particuliers, chez le patient ou dans sa famille, peuvent permettre de suspecter le diagnostic et ainsi faciliter l'organisation du test génétique. Comme vu précédemment, notre équipe recommande d'offrir la possibilité de bénéficier d'un test génétique à l'ensemble des patients porteurs de PHEO/PGL [42, 45]. D'autres équipes recommandent d'exclure du test génétique systématique les patients ayant une tumeur unique, de présentation sporadique et dont le diagnostic a été posé à un âge supérieur à 50 ans [46]. Toutefois, ces équipes rapportent un taux de mutation respectivement de 5 et 3 % parmi cette catégorie de patient. De même, le cumul de données de la littérature montre un âge au diagnostic de la première tumeur supérieur à 50 ans pour près de 10 % des patients *SDHB*-, *SDHC*- et *SDHD*-mutés [39]. Par ailleurs, les données de pénétrance des mutations *SDHB* et *SDHD* montrent que celle-ci continue à croître au-delà de 50 ans, tant pour le risque de développer un PHEO qu'un PGL ORL [41]. Afin de ne manquer le diagnostic génétique chez aucun patient et connaissant l'importance que peut revêtir ce diagnostic pour ses apparentés, il convient, semble-t-il au minimum, d'évoquer la possibilité et de discuter l'intérêt du test génétique au cas par cas avec les patients de plus de 50 ans ayant une tumeur unique sporadique [47].

Apport des analyses immunohistochimiques

L'analyse immunohistochimique de la pièce tumorale peut orienter l'analyse moléculaire chez les patients atteints de PHEO/PGL [48]. Ainsi une étude collaborative, conduite de manière prospective et rétrospective sur 220 échantillons tumoraux collectés en France et en Hollande, montre que l'analyse par immunohistochimie

(IHC) de l'expression de la protéine SDHB permet de discriminer les tumeurs *SDHx*-dépendantes. L'expression de la protéine SDHB est en effet maintenue dans les tumeurs *NF1*-, *RET*- et *VHL*-dépendantes – ainsi que dans la tumeur de notre patiente porteuse de la mutation *TMEM127* [29] –, alors qu'elle disparaît dans les cellules tumorales *SDHB*-, *SDHC*- et *SDHD*-mutés. La perte d'expression de la protéine SDHB a été observée quel que soit le type de mutation *SDHx*, et ne se produit pas lorsque seul un polymorphisme de l'un des gènes *SDHx* est présent. L'étude prospective portant sur 45 tumeurs indique pour cette analyse immunohisto-chimique une sensibilité de 100 % et une spécificité de 84 %. Cette technique, proposée comme critère de sélection des patients au génotypage des gènes *SDHx*, a par ailleurs été validée sur une cohorte indépendante de 58 sujets [49]. Nous avons de plus montré qu'une mutation constitutionnelle du gène *SDHA* entraînait la perte d'expression combinée de SDHB et de SDHA [23]. Ainsi, comme cela existe notamment pour les formes héréditaires de cancer colorectal où l'analyse moléculaire est le plus souvent précédée par une analyse immunohisto-chimique, l'IHC des protéines SDHB et SDHA pourrait être prochainement transférée en routine dans les laboratoires d'anatomie pathologique. Cette procédure serait réalisée avant le test génétique, après recueil du consentement du patient en consultation de génétique, puis demande du généticien au laboratoire d'anatomopathologie.

THÉRAPEUTIQUE

Le seul traitement curatif des PHEO/PGL est l'exérèse chirurgicale, la plus précoce possible par une équipe chirurgicale et anesthésique entraînée. L'acte chirurgical est rendu difficile par le caractère hypervasculaire des tumeurs, par leurs rapports intimes avec le réseau vasculo-nerveux locorégional et par le risque de décharges catécholaminergiques. La prémédication des patients a diminué le taux de mortalité péri-opératoire à moins de 3 % [50]. La résection d'un PHEO consiste en une surrénalectomie totale unilatérale généralement sous coelioscopie, en prenant soin de ne pas rompre la capsule tumorale, afin d'éviter les récives locales et une dissémination intra-abdominale. Dans les localisations de la tête et du cou, l'acte chirurgical est parfois précédé par une angiographie cervicale permettant de préciser la vascularisation tumorale et de réaliser des tests de clampage. Lorsque les tumeurs présentent un risque trop élevé de complications chirurgicales, un traitement visant à réduire le volume tumoral peut être envisagé. La radiothérapie externe ou la radiochirurgie par *gamma-knife* peut-être indiquée pour stabiliser la progression des tumeurs invasives de la tête et du cou. La radiothérapie métabolique à l'¹³¹I-MIBG sera proposée pour les PHEO/FPGL fixant la MIBG, multiples, récurrents ou malins. Chez les patients ayant une forme multimétastatique de la maladie, elle permet une amélioration des symptômes chez près de 80 % d'entre eux, une rémission partielle dans 30 à 50 % des cas et une rémission complète dans seulement 5 à 13 % des cas [3]. Pour les tumeurs non fonctionnelles fixant l'octréotide, la radiothérapie métabolique utilisant les dérivés de la somatostatine est une option. Enfin, notamment pour le traitement des métastases, la polychimiothérapie (cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine) pourra être utilisée. Elle présente une efficacité chez 55 % des patients (11 % de rémission complète et 44 % de rémission partielle) mais cette réponse

n'est que transitoire (durée médiane de réponse de 20 mois) [51]. Les patients seront suivis à vie afin de surveiller l'apparition de récurrences ou de métastases, celles-ci pouvant survenir d'emblée ou plusieurs années voire dizaines d'années après la première intervention [52]. La surveillance minimale repose sur un dosage des métanéphrines bisannuel. Elle devra être rapprochée si le PHEO/PGL s'intègre dans une maladie héréditaire.

PRISE EN CHARGE DES FORMES MALIGNES

Le suivi de 192 patients opérés de PHEO/FPGL entre 1975 et 2003 a montré un risque de récurrence de 6,5 % à 5 ans et 16,1 % à 10 ans [52]. Dans environ 50 % des cas, il s'agissait de métastases. La prévalence de malignité est estimée à 10 % pour les PHEO, et jusqu'à 46 % pour les PGL extra-surréaliens [53]. Les tumeurs de grande taille (> 5 cm) ou de localisation extra-surrénalienne auraient un risque accru de transformation maligne [3]. Les sites métastatiques les plus fréquemment retrouvés sont les ganglions lymphatiques (70 %), le squelette (68 %), le foie (46 %) et les poumons (39 %) [54]. Le diagnostic de PHEO ou de PGL malin est difficile. En effet, il n'existe aucun critère histologique fiable qui permette de différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes à l'examen anatomopathologique de la tumeur primaire. La malignité des PHEO/PGL est donc définie par la présence de métastases dans des sites où le tissu paraganglionnaire est normalement absent tels que les os du squelette, le foie, le poumon ou les ganglions lymphatiques. Thompson a établi un score histologique appelé score de PASS (*Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score*) afin d'évaluer la malignité des PHEO/PGL. Ce score est basé sur l'évaluation de 12 critères morphologiques et considère l'invasion vasculaire et tissulaire péricapsulaire, la rupture capsulaire, les caractéristiques de la nécrose, la cellularité, la monotonie cellulaire et l'activité mitotique. En 2009, 5 pathologistes internationaux indépendants, spécialisés en anatomie pathologique endocrine, ont comparé leurs scores de PASS établis sur une même cohorte de 50 PHEO. Cette étude montrait une importante variabilité inter- et intra-observateurs, et concluait que cette méthode ne pouvait être recommandée pour une utilisation pronostique clinique [55]. L'index de prolifération Ki-67, utilisé classiquement pour l'évaluation de la malignité des tumeurs endocrines, serait fortement évocateur de malignité des PHEO/PGL lorsqu'il est supérieur à 2,5 %, mais il présente une mauvaise sensibilité [56]. Nous avons rapporté que les PHEO/PGL bénins présentent une structure microvasculaire homogène et organisée alors que les tumeurs malignes présentent a contrario une architecture vasculaire très particulière, irrégulière et anarchique, faite de réseaux, d'arcs et de parallèles, ce qui rend les méthodes de quantification classiques peu reproductibles. Ces observations suggèrent qu'une évaluation qualitative de la vascularisation tumorale pourrait être un critère plus pertinent pour le pronostic de malignité des PHEO/PGL [57].

Il est désormais établi que la présence d'une mutation constitutionnelle sur le gène *SDHB* chez un patient porteur de PHEO/PGL est un facteur de risque majeur de malignité [38] et de mauvais pronostic [54]. La survie à 5 ans des patients atteints de PHEO/PGL malin à compter de la première métastase est de 55 % avec une survie médiane de 79 mois. La présence d'une mutation constitutionnelle sur le gène *SDHB*, retrouvée chez environ 40 % des patients atteints de PHEO/PGL malins, constitue un facteur de

mauvais pronostic avec un risque relatif de décès de 2,7. La survie médiane chez les patients porteurs d'une mutation *SDHB* est de 42 mois (à compter du diagnostic de la première métastase) versus 244 mois chez les patients qui ont une forme non liée à *SDHB*. Les causes de décès des patients sont l'évolution de la maladie métastatique pour 50 % d'entre eux. Il apparaît également que l'hypersécrétion hormonale est à l'origine de 32 % des décès avec une prédominance de complications digestives aiguës (occlusion colique) [54]. Bien que les mécanismes moléculaires expliquant la relation entre *SDHB* et malignité restent à élucider, il est important que chaque patient puisse bénéficier d'un génotypage *SDHB* et qu'un sujet porteur d'une mutation *SDHB* soit surveillé de façon très attentive dès l'exérèse de sa tumeur primaire.

L'AVENIR, UNE PLACE POUR LES THÉRAPIES INNOVANTES DANS LE PHEO/PGL ?

L'étude spécifique de voies de signalisation potentiellement impliquées dans la tumorigenèse des PHEO/PGL par analyse transcriptomique de différentes collections de PHEO/PGL [23, 29, 58-59] ont confirmé la dichotomie entre les tumeurs *RET/NFI/TMEM127*-dépendantes (surexprimant les voies de signalisation Ras/Raf/MAP kinase et PTEN/AKT/mTOR, impliquées dans la survie et la prolifération, ainsi que les gènes intervenant dans le métabolisme adrénérgique et la différenciation neuronale) et les tumeurs *SDHx/VHL* (ayant en commun une surexpression des gènes de l'hypoxie et de l'angiogenèse et une inactivation de la phosphorylation oxydative). Ces résultats ouvrent la voie aux thérapies ciblées et soulignent l'intérêt des thérapeutiques anti-angiogéniques, dans le traitement des PHEO/PGL, notamment ceux liés aux mutations *SDHx* et *VHL*. Ces nouveaux médicaments tels que les petites molécules inhibitrices de récepteurs tyrosine kinases (Sunitinib, Sorafenib) ou les anticorps monoclonaux anti-VEGF (Bevacizumab) ont prouvé leur efficacité dans le traitement des cancers rénaux métastatiques et pourraient également se montrer efficaces pour le traitement des PHEO/PGL malins *SDHB* déterminés.

Remerciements : Les travaux de notre équipe décrits dans cet article sont ou ont été soutenus par le GIS-Institut des Maladies Rares [Réseau PGL.NET], le Programme Hospitalier de Recherche Clinique COMETE 3 [AOM 06 179], l'Agence Nationale de la Recherche, [ANR 08 GENOPATH 029 MitOxy], le programme Cartes d'Identité des Tumeurs® (CIT) développé par la Ligue Nationale Contre le Cancer (website : <http://cit.ligue-cancer.net>) et le programme Européen FP7 'ENS@T Cancer'.

BIBLIOGRAPHIE

1. LLOYD R, TISCHLER A, KIMURA N et al. Adrenal tumours : Introduction. In : RA DeLellis, PU Heitz, C Eng. WHO classification of tumours-pathology and genetics-tumours of endocrine organs. IARC Press, 2004.
2. NEUMANN HP, VORTMEYER A, SCHMIDT M et al. Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. N Engl J Med, 2007, 357 : 1311-1315.

3. LENDERS JW, EISENHOFER G, MANNELLI M, PACAK K. Pheochromocytoma. *Lancet*, 2005, *366* : 665-675
4. EISENHOFER G, KEISER H, FRIBERG P et al. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, *83* : 2175-2185
5. EISENHOFER G, GOLDSTEIN DS, SULLIVAN P et al. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas : utility of plasma methoxytyramine. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, *90* : 2068-2075.
6. VAN DUINEN N, STEENVOORDEN D, KEMA IP et al. Increased urinary excretion of 3-methoxytyramine in patients with head and neck paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, *95* : 209-214.
7. PLOUIN PF, GIMENEZ-ROQUEPLO AP. Pheochromocytomas and secreting paragangliomas. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, *1* : 49.
8. DLUHY RG. Pheochromocytoma-death of an axiom. *N Engl J Med*, 2002, *346* : 1486-1488.
9. MARINI F, FALCHETTI A, DEL MONTE F et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, *1* : 45.
10. EISENHOFER G, WALTHER MM, HUYNH TT et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, *86* : 1999-2008.
11. MACHENS A, BRAUCKHOFF M, HOLZHAUSEN HJ et al. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, *90* : 3999-4003.
12. RAUE F, FRANK-RAUE K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones (Athens)*, 2009, *8* : 23-28.
13. BRANDI ML, GAGEL RF, ANGELI A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, *86* : 5658-5671.
14. RICHARD S, GRAFF J, LINDAU J, RESCHE F. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*, 2004, *363* : 1231-1234.
15. KIM WY, KAEALIN WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol*, 2004, *22* : 4991-5004.
16. SAFRAN M, KAEALIN WG Jr. HIF hydroxylation and the mammalian oxygen-sensing pathway. *J Clin Invest*, 2003, *111* : 779-783.
17. NORDSTROM-O'BRIEN M, VAN DER LUIJT RB, VAN ROOIJEN E et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutation*, 2010, *31* : 521-537.
18. NIH. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Archives of Neurology*, 1988, *45* : 575-578.
19. THEOS A, KORF BR. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. *Ann Intern Med*, 2006, *144* : 842-849.
20. MESSIAEN LM, CALLENS T, MORTIER G et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95 % of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat*, 2000, *15* : 541-555.
21. BAYSAL BE. Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. *J Med Genet*, 2002, *39* : 617-622.
22. HAO HX, KHALIMONCHUK O, SCHRADERS M et al. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science*, 2009, *325* : 1139-1142.
23. BURNICHON N, BRIÈRE JJ, LIBE R et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet*, 2010, *19* : 3011-3020.
24. VAN DER MEY AG, MAASWINKEL-MOOPY PD, CORNELISSE CJ et al. Genomic imprinting in hereditary glomus tumours : evidence for new genetic theory. *Lancet*, 1989, *2* : 1291-1294.
25. RUSTIN P, MUNNICH A, ROTIG A. Succinate dehydrogenase and human diseases : new insights into a well-known enzyme. *Eur J Hum Genet*, 2002, *10* : 289-291.
26. GIMENEZ-ROQUEPLO AP, FAVIER J, RUSTIN P et al. The R22X mutation of the SDHD gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of complex II in the mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway. *Am J Hum Genet*, 2001, *69* : 1186-1197.

27. GOTTLIEB E, TOMLINSON IP. Mitochondrial tumour suppressors : a genetic and biochemical update. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5 : 857-866.
28. QIN Y, YAO L, KING EE et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet*, 2010, 42 : 229-233.
29. BURNICHON N, LEPOUTRE-LUSSEY C, LAFFAIRE J et al. A novel TMEM127 mutation in a patient with familial bilateral pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol*, 2010, Oct 5. [Epub ahead of print]
30. SCHLISIO S, KENCHAPPA RS, VREDEVELD LC et al. The kinesin KIF1Bbeta acts downstream from EglN3 to induce apoptosis and is a potential 1p36 tumor suppressor. *Genes Dev*, 2008, 22 : 884-893.
31. YEH IT, LENCI RE, QIN Y et al. A germline mutation of the KIF1B beta gene on 1p36 in a family with neural and nonneural tumors. *Hum Genet*, 2008, 124 : 279-285.
32. PERCY MJ, FURLOW PW, LUCAS GS et al. A gain-of-function mutation in the HIF2A gene in familial erythrocytosis. *N Engl J Med*, 2008, 358 : 162-168.
33. LADROUE C, CARCENAC R, LEPORRIER S et al. PHD2 mutation and congenital erythrocytosis with paraganglioma. *N Engl J Med*, 2008, 359 : 2685-2692.
34. ZHAO S, LIN Y, XU W et al. Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1alpha. *Science*, 2009, 324 : 261-265.
35. GAAL J, BURNICHON N, KORPERSHOEK E et al. Isocitrate dehydrogenase mutations are rare in pheochromocytomas and paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 : 1274-1278.
36. NEUMANN HP, BAUSCH B, McWHINNEY SR et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*, 2002, 346 : 1459-1466.
37. AMAR L, BERTHERAT J, BAUDIN E et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol*, 2005, 23 : 8812-8818.
38. GIMENEZ-ROQUEPLO AP, FAVIER J, RUSTIN P et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res*, 2003, 63 : 5615-5621.
39. PASINI B, STRATAKIS CA. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours : lesson from the pheochromocytoma-paraganglioma syndromes. *J Intern Med*, 2009, 266 : 19-42.
40. BENN DE, GIMENEZ-ROQUEPLO AP, REILLY JR et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 : 827-836.
41. RICKETTS CJ, FORMAN JR, RATTENBERRY E et al. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat*, 2010, 31 : 41-51.
42. BURNICHON N, ROHMER N, AMAR L et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 : 2817-2827.
43. BAYLEY JP, KUNST HP, CASCON A et al. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. *Lancet Oncol*, 2010, 11 : 366-372.
44. FAVIER J, GIMENEZ-ROQUEPLO AP. Pheochromocytomas : The (Pseudo)-hypoxic hypothesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2010, 24 : 957-968.
45. GIMENEZ-ROQUEPLO AP, LEHNERT H, MANNELLI M et al. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65 : 699-705.
46. MANNELLI M, CASTELLANO M, SCHIAVI F et al. Clinically guided genetic screening in a large cohort of italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 : 1541-1547.
47. ERLICZ, NEUMANN HP. When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 70 : 354-357.
48. VAN NEDERVEEN FH, GAAL J, FAVIER J et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations : a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol*, 2009, 10 : 764-771.
49. GILL AJ, BENN DE, CHOU A et al. Immunohistochemistry for SDHB triages genetic testing of SDHB, SDHC, and SDHD in paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. *Hum Pathol*, 2010, 41 : 805-814.
50. PLOUIN PF, DUCLOS JM, SOPPELSA F et al. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma : analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 : 1480-1486.
51. HUANG H, ABRAHAM J, HUNG E et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine : recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer*, 2008, 113 : 2020-2028.

52. AMAR L, SERVAIS A, GIMENEZ-ROQUEPLO AP et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, *90* : 2110-2116.
53. AHLMAN H. Malignant pheochromocytoma : state of the field with future projections. *Ann NY Acad Sci*, 2006, *1073* : 449-464.
54. AMAR L, BAUDIN E, BURNICHON N et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, *92* : 3822-3828.
55. WU D, TISCHLER AS, LLOYD RV et al. Observer variation in the application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score. *Am J Surg Pathol*, 2009, *33* : 599-608.
56. VAN DER HARST E, BRUINING HA, JAAP BONJER H et al. Proliferative index in phaeochromocytomas : does it predict the occurrence of metastases? *J Pathol*, 2000, *191* : 175-180.
57. FAVIER J, PLOUIN PF, CORVOL P, GASC JM. Angiogenesis and vascular architecture in pheochromocytomas : distinctive traits in malignant tumors. *Am J Pathol*, 2002, *161* : 1235-1246.
58. DAHIA PL, ROSS KN, WRIGHT ME et al. A HIF1alpha regulatory loop links hypoxia and mitochondrial signals in pheochromocytomas. *PLoS Genet*, 2005, *1* : 72-80.
59. FAVIER J, BRIERE JJ, BURNICHON N et al. The Warburg effect is genetically determined in inherited pheochromocytomas. *PLoS One*, 2009, *4* : e7094.